Aus der Medizinischen Klinik der Universität Münster
Direktor Prof. Dr. V. Schilling

Die Vererbung des hämolytischen Ikterus mit Berücksichtigung des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von
Armin Mohr
aus Witten.

1937

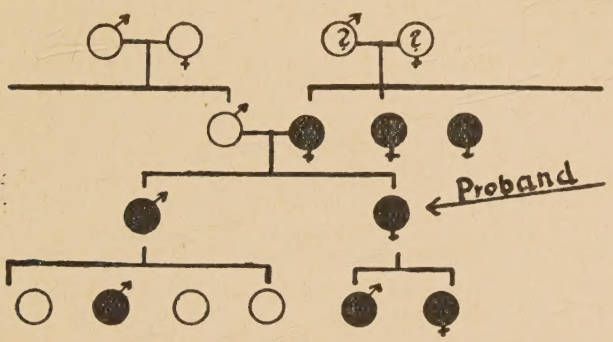
Dekan: Professor Dr. Mayr.
Referent: Professor Dr. Schilling.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Krankheitsbild des chronischen hereditären hämolytischen Ikterus wurde von Minkowski als neue nosologische Einheit erkannt und im Jahre 1900 auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden, unter folgender Bezeichnung beschrieben:

Eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion.

Diese Symtome fand Minkowski bei 8 Patienten vor, die alle derselben Familie angehörten und sich auf 3 Generationen verteilten.



Stammbaum, aufgestellt nach den Angaben von Minkowski aus dem Jahre 1900.

Der Proband, ein 42jähriger Herr; ikterische Verfärbung der Haut und der Skleren, Milztumor, Urin dunkelrot gefärbt, frei von Gallenfarbstoff, aber reich an Urobilin; im hohen Alter an Pneumonie gestorben.

Die beiden Kinder des Probanden hatten den gleichen Untersuchungsbefund. Der 50jährige Bruder des Kranken hatte ebenfalls die gleichen Symtome. Sein 13jähriger Sohn ist ebenfalls gelb. Die übrigen 3 Kinder sind gesund.

Diese Affektion wurde in der Familie als etwas Gleichgültiges angeeshen und als Familienerbstück betrachtet, da sie bereits in früheren Generationen bestanden hatte und die davon Betroffenen ein hohes Alter erreichten. Die Mutter des Probanden, die mit 82 Jahren verstorben ist, war ebenfalls gelb gewesen und hatte stets dunklen Harn entleert. Die Schwestern dieser Frau, die gleichfalls ihr Leben lang gelb gewesen sein sollen, starben im Alter von 70 Jahren. Die Erkenntnis, daß es sich hier um eine bisher noch nicht klar erfaßte nosologische Ein-

heit handelt, wurde Minkowski sicherlich durch die auffallende Erblichkeit dieser Affektion erleichtert und besonders durch die Tatsache, daß die erkrankte Nachkommenschaft die gleichen Symptome aufwies wie die erkrankten Eltern.

Neun Jahre später wurde die von Minkowski angegebene Symptomatologie durch zwei außerordentlich wichtige Hinweise bereichert. Chauffard machte auf die Anämie aufmerksam und zeigte, daß die Erythrocyten der Erkrankten eine herabgesetzte Resistenz bei der Hämolyse hypotonischen Kochsalz-Lösungen gegenüber mit der von Hamburger angegebenen osmotischen Resistenzprüfung aufwiesen. Die Ursache dieses Ereignisses legte Chauffard in eine „Fragilite globulaire" der Erythrocyten und sah sich in dieser Ansicht durch die gleichzeitig vorgefundene Microcytose bestärkt. Mit Fissinger wies Chauffard noch auf eine erhöhte Tätigkeit des Knochenmarks hin. Durch diese neuen Symptome: Anämien, Microcytose und Resistenzverminderung der Erythrocyten in Verbindung mit den von Minkowski angegebenen Symptomen: Ikterus, Bilirubinämie, Urobilinurie und Milztumor, kam Chauffard zu dem Ergebnis, daß hier eine Blutkrankheit vorliege; erst seit Chauffard wurde dieses Krankheitsbild als Hämolytischer Ikterus bezeichnet. Der für den hämolytischen Ikterus charakteristischen Microcytose maß Chauffard schon eine gewisse ursächliche Bedeutung bei, indem er sie als endogen bedingt auffaßte. Wenn auch schon Chauffard eine endogene Anlage für ursächlich hielt, so hatte er doch ebenso angenommen, daß auch exogene Ursachen z. B. Lues und Tuberkulose zu demselben Krankheitsbild führen könnten. Daß aber exogene Ursachen dasselbe bedingen sollten, wie sie ein endogener auf Erbbedingtheit beruhender Defekt verursachte, führte dazu, daß viele symptomatische Anämien in das streng umrissene Bild des hereditären hämolytischen Ikterus mit Unrecht eingereiht wurden.

Die Kasuistik macht daher bei ihrer Durchsicht einen unsicheren Eindruck. Wenn Minkowski noch ausdrücklich die Erblichkeit des hämolytischen Ikterus betonte, so wurde diese bald durchbrochen und für viele Fälle abgelehnt und ein erworbener hämolytischer Ikterus dem hereditären völlig gleichgestellt. Besonders französische Autoren traten für den erworbenen h. I. ein und unterschieden diesen in einen kryptogenetischen h. I., bei dem die Ursache nicht zu eruieren war, und in einen sekundären h. I., bei dem andere Krankheiten (Malaria, Lues usw.) die Ursache des gesteigerten Blutzerfalls sind.

Während die hereditäre Form streng umrissen und auch allgemein anerkannt ist, wird die erworbene Form vielfach als unklar betrachtet.

Es ist selbstverständlich, daß besonders die sekundäre Form des erworbenen h. I. nicht als Krankheitsbild sui generis angesehen werden kann. Hier ist der „hämolytische Ikterus" nur ein Symptom verschiedenster toxischer Schädlichkeiten bei schweren Infektionskrankheiten, die zu hämolytischen Anämien führen (Meinertz).

Schwierigkeiten bereiten allerdings die kryptogenetischen Formen, bei denen keine Ursache bekannt ist und auch in der Familie sonst kein Fall von h. I. nachgewiesen werden kann. Diese Form wollen die Franzosen streng abgegrenzt haben gegenüber der hereditären.

Naegeli, Gänsslen und Jagic lehnen grundsätzlich einen h. I. auf nicht hereditärer Grundlage ab. Unberührt lassen sie natürlich die Fälle, bei denen toxische Schädlichkeiten zu Hämolyse und Ikterus führen. Naegeli hat allerdings früher streng die Einteilung der Franzosen durchgeführt: heriditärer und erworbener h. I. Heute bestreitet Naegeli die Existenz eines erworbenen h. I. analog dem hereditären. Gänsslen konnte aufgrund seiner Erblichkeitsstudien viele Fälle, die als „erworbener h. I." anfangs imponierten, mühelos in die hereditäre Form einreihen. Zu gleichen Ergebnissen kamen Ewig, Bauer, Preidt. Es muß zugegeben werden, daß dadurch der erworbene h. I. viel an Boden verloern hat. Mit dem erworbenen h. I. oder mit der Existenzberechtigung desselben befaßt sich meine Arbeit nicht. V. Schilling spricht die Vermutung aus, daß sich die erworbene Form auf larvierter Anlage durch exogene Verschlimmerung aufbaut.

Naegeli sieht das Wesen des h. I. in einer Anomalie der Erythrocyten begründet. Die Kranken haben eine besondere Art von roten Blutkörperchen, wobei das Gen für diese Anomalie vererbt wird. Im Blutbild imponieren diese von der Norm abweichenden Erythrocyten wegen ihrer scheinbaren Kleinheit als Microcyten. Der Färbeindex erweist sich aber meistens als erhöht (1,2—1,4). Alder und Naegeli konnten auch den Beweis erbringen, daß das Zellvolumen dieser scheinbar kleinen Erythrocyten entsprechend dem erhöhten F. I. auch vergrößert ist. Die Volumina für die einzelnen Erythrocyten ergeben trotz der Microcytose verschiedene hohe Werte (100, 90, 105, 98, 115, 110; 95 μ). Alder gibt ein erhöhtes Durchschnittsvolumen von 100 μ gegenüber 88 μ normal an. Wenn diese Microcyten aufgrund der Volumenbestimmungen einen größeren Zellinhalt aufweisen, so ist das nur dadurch möglich, daß der Tiefendurchmesser vergrößert sein muß. Die Gestalt der Erythrocyten muß daher kugelförmig sein. (Kugelzellen, Sphärocyten). Der Durchmesser dieser Microcyten ist verkleinert. Chauffard fand Werte von 5 89 μ. 6 41 μ 7,44 μ. Den Längendurchmesser normaler Erythrocyten bewertet er durch-

schnittlich mit 7,6 μ. Cheney hat bei 3 erkrankten Familienmitgliedern einen Durchmesser der Erythrocyten von ca. 6,5 μ gefunden.

67 jähr. Frau:
Seit langem Milztumor, Anämie (62% Hb., 3,32 Mill. E.). Durchschnittlicher E-Durchmesser 6.6 Hämolyse beginnt bei 0,7 Na Cl Lösung.

Ihr Sohn:
40jähr. Milztumor, Anämie (65% Hb., 3,36 Mill.E.).. Durchschnittlicher E-Durchm. 6,3 μ. Hämolyse beginnt bei 0,5 Na Cl Lsg.

Ihr Enkel:
Seit 2 Jahren Milztumor, Anämie (45% Hb., 2,76 Mill. E). Durchschnittlicher E-Durchm. 6,4 μ. Hämolyse beginnt bei 0,5 Na Cl Lsg.

Naegeli spricht von dieser für den h. I. charakteristischen Mikrocytose als von einer konstitutionellen und bezeichnet heute den hereditären h. I. als Kugelzellenkrankheit. Diese konstitutionelle Mikrocytose findet sich auch niemals bei der erworbenen Form, wohl kommt hier wie bei allen Anämien eine geringfügige anämische Mikrocytose vor. Naegeli und Gänsslen setzen auch die nur dem hereditären h. I. zukommende Resistenzverminderung in die konstitutionellen Kugelzellen. Die Kugelform dieser Erythrocyten besitzt bei größtem Inhalt die kleinste Oberfläche: Die kleinste Hülle umschließt das größte Volumen. Beim Osmoseversuch wird sichbald ein Mißverhältnis zwischen der hier wenig anpassungsfähigen Hülle und dem Bestreben der Erythrocyten, mehr Wasser aufzunehmen, einstellen. Bis zu einem gewissen Grade wird die Zellenmembran Widerstand leisten können. Schließlich wird es doch bei niedriger Konzentration zu einem Einreißen der Hülle kommen. Die Kugelzellen erleiden daher bei der Resistenzprüfung eine Hämolyse bei höherer Konzentration als normale. Die schon im Blutbild leicht festzustellende Mikrocytose und die davon abhängige Resistenzverminderung stellen Kardinalsymptome dar und sind für die Diagnose nicht zu entbehren. Gänsslen hat zwischen diesen beiden Symptomen eine graduelle Uebereinstim-

mung feststellen können: Die Fälle mit hochgradigster Mikrocytose ergeben auch eine hohe Resistenzverminderung mit einer oberen Grenze von 0,8, während die Fälle mit annähernd normaler Resistenz auch nur eine geringfügige Mikrocytose erkennen lassen.

In dieser konstitutionellen Mikrocytose, die beim Osmoseversuch ihre Widerstandsschwäche verrät, sehen Naegeli und Gänsslen das Leitsymptom der Krankheit, den gesteigerten Blutzerfall, aus dem sich die weiteren Folgezustände: Anämie, Ikterus und Bilirubinämie ergeben. In der Milz fallen die widerstandsschwachen Erythrocyten einer stärkeren Hämolyse anheim, und entsprechend dieser ist auch die Milz stark vergrößert. D erMilztumor wird als eine der übermäßigen Inanspruchnahme angepaßte Hypertrophie aufgefaßt. Nach einer Splenektomie, durch Beseitigung des hauptsächlichsten hämolytischen Faktors, klingen die subjektiven Symptome in der Mehrzahl der Fälle ab, während die Mikrocytose und Resistenzverminderung nach wie vor bestehen bleiben, d. h. die zur kugligen Mikrocytose neigende Anlage des Knochenmarks bleibt unverändert .

Naegeli und Gänsslen lehnen sich mit dieser Ansicht an die nur bei Negern und Mischlingen beobachtete Sichelzellenanämie an, die auch vererbbar ist und im Nativpräparat bizarre, sichelförmige Erythrozyten erkennen läßt. Die Sichelzellen werden besonders stark hämolysiert, wo durch ein der Kugelzellenkrankheit analoges Krankheitsbild zustandekommt.

V. Schilling hält die kugligen hyperchromen Mikrocyten für Vorstadien, die kurz vor der Hämolyse stehen und daher im Blutbild als gequollene Scheiben zur Geltung kommen.

In letzter Zeit hat der h. I. als Erscheinungsform der hämolytischen Konstitution durch die systematische Erbforschung von Meulengracht, Hattesen, Gänsslen und Hansen ein anderes Gesicht bekommen. Diese Autoren lenken ihre Aufmerksamkeit nicht mehr starr auf ein erkranktes Individuum, begnügten sich nicht zur Feststellung der Heredität mit der Familienanamnese, sondern ihre Untersuchungen ergriffen alle Familienmitglieder. Auf diese Weise wurden auch scheinbar anamnestisch Gesunde aus Hämolytikerfamilien erfaßt. In das Wesen der hämolytischen Konstitution, ihre Erscheinungs- und Ausprägungsform werden wir am besten von Gänsslen eingeführt. Es ist das große Verdienst Gänsslens, durch seine vorbildlichen Untersuchungen und durch seine einzig darstehenden Stammbäume die Erbpathologie des h. I. auf sichere Füße gestellt zu haben. Gänsslen kam zu dem Ergeb-

nis, daß die phänotypische Manifestierung der H. K. qualitative und quantitative Abweichungen zeigt. Nicht in jedem Falle äußert sich die Anlage zu einem pathologischen Geschehen, vielmehr bleibt sie in den meisten Fällen latent. Dieses verschiedene phänotypische Bild brachte Gänsslen auf eine einfache Formel mit der Einteilung:

1.) Vollbilder.

2.) Kompensierte Formen.

3.) Ganz leichte Formen der H. K.
(„die nur einen Hauch der Krankheit zeigen, sie aber vererben.“)

Die Vollbilder zeigen die schärfste Ausprägung der H. K. Der pathologische Blutabbau führt durch vermehrtes Angebot von Bilirubin zu Anämie und Ikterus, Bilirubinämie, Urobilinurie und Milztumor. Unter dieser Form tritt uns der klassische h. I. entgegen, wie ihn Minkowski zuerst beschrieben hat.

Den Vollbildern gegenüber stehen die kompensierten Formen. Ein lang bestehender Erythrocytenzerfall wird häufig zu einer relativen Insuffizienz des Knochenmarks und damit zu einer beträchtlichen Anämie führen. Der Ausbruch der Anämie wird von der Kompensationsfähigkeit des Knochenmarks abhängen. Die Steigerung des Erythrocytenumsatzes kann enorme Grade erreichen, wodurch einigermaßen ein fast normaler Erythrocytenspiegel gewährleistet wird.

Folgende Tabelle nach Heilmeyer zeigt diese Verhältnisse.

	Normal.	Häm. Ikterus
Erythrozyten in ccm	5,0	3,8
Hb.	100 Proz.	75 Proz.
Gesamt Hb	800 Proz.	420 g
Reticulocyten	10 Proz.	146 Proz.
Urobilin Harn Stuhl	1 mg. 110 mg.	12 mg. 668 mg.
Serum Bb.	0,7 mg.	2,4 mg.
Mauserungs-index	14	210
Blutmenge L	5,0 L	3,5 L

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Reticulocytenzahl eine 15fache Steigerung gegenüber der Norm entsprechend dem um den etwa gleichen Betrag erhöhten Mauserungsindex erfahren hat. Ebenso werden an die Leber enorme Anforderungen gestellt zur Bewältigung des Ueberangebotes von Bilirubin. Bei Kompensation beider Organe werden Ikterus und Anämie vermißt. Bei Insuffizienzerscheinung beider Organe oder nur eines kann es zu entsprechenden Ausfallserscheinungen im klinischen Bild kommen. Dieses wechselvolle Verhalten hat Gänsslen berücksichtigt und unterscheidet noch unter den kompensierten Formen Fälle:

a) ohne Anämie oder
b) ohne Ikterus oder
c) solche, die sowohl Ikterus als auch Anämie vermissen lassen.

Unter den kompensierten Formen müssen noch diejenigen erwähnt werden, die nur einen Milztumor aufweisen. Diesen, als einziges Symptom, hat Gänsslen nur bei Kindern aus Hämolytikerfamilien gefunden. Kahn berichtet über Kinder, die bei der Geburt nur einen Milztumor aufwiesen, während sich die übrigen Symptome des h. I. erst später entwickelten.

Die leichten Formen der H. K. lassen nur objektive Symptome erkennen und zwar eine schwache oder erhebliche Resistenzverminderung sowie die Mikrocytose. Gerade diesen Formen kommt zur Feststellung des Erbganges der H. K. die allergrößte Bedeutung zu. In Hämolytikerfamilien muß neben den Vollbildern den kompensierten Formen und besonders den Trägern leichter H. K. die größte Beachtung geschenkt werden und zu ihrer Feststellung ist eine hämatologische Untersuchung, auch der scheinbar anamnestisch Gesunden, unbedingt erforderlich. Diese leichten Formen hat Gänsslen später auch Hansen in den Stammbäumen besonders hervorgehoben und kenntlich gemacht, und erst dadurch konnte der Beweis geführt werden, daß der h. I. einem einfachen dominanten Ergang folgt und sich von Generation zu Generation vererbt.

Es kommt gar nicht so selten vor, daß Träger leichter H. K. oder kompensierter Formen die hämolytische Konstitution vererben, ohne daß jemals in der betr. Familie ein Vollbild in Erscheinung tritt. Solche scheinbar Gesunde können ihr Leben lang kompensiert bleiben, ohne daß jemals dieser latente Zustand diagnostiziert wird. Irgendwie aber kann doch mal ein Mitglied in einer bisher „einwandfreien" Familie am Vollbild erkranken. Die Familienanamnese wird dann zu keinem Ergebnis hinsichtlich der Heredität gelangen. Diese beachtliche Tatsache verleitet zur Annahme eines erworbenen h. I., der aber in Wirklichkeit ein

hereditärer ist! Eine weitere Möglichkeit ist noch zu beachten: Innerhalb einer Gesamtfamilie können Familienzweige mit Vollbildern erheblich nbelastet sein, andere Familienzweige können in der Mehrzahl latente Formen aufweisen, für die Beurteilung der Laien also Gesunde, und dieses Verhältnis von „gesunden" Familienzweigen und kranken der Gesamtfamilie erweckt oft den irrigen Eindruck ,daß der h. I. einem rezessiven Erbgang folge.

Die Uebergänge von den leichten H. K. und kompensierten Formen zu den Vollbildern werden durch die verschiedensten Ursachen gegeben. Namentlich Infektionskrankheiten, Gravidität, Alkoholabusus und Traumen spielen die Hauptrolle. Etwas unklar sind die sogenannten hämolytischen Anfälle, bei denen der Ausbruch des h. I. dem einer akuten Leukämie gleicht. Die Krankheit setzt stürmisch ein mit hohem Fieber, Delirien, Milz- und Leberschwellungen, Ikterus und Anämie, ein Bild, das einer schweren Sepsis ähnelt. Diese bedrohlichen Erscheinungen klingen bald ab, und es sistiert das typische Bild des h. I.

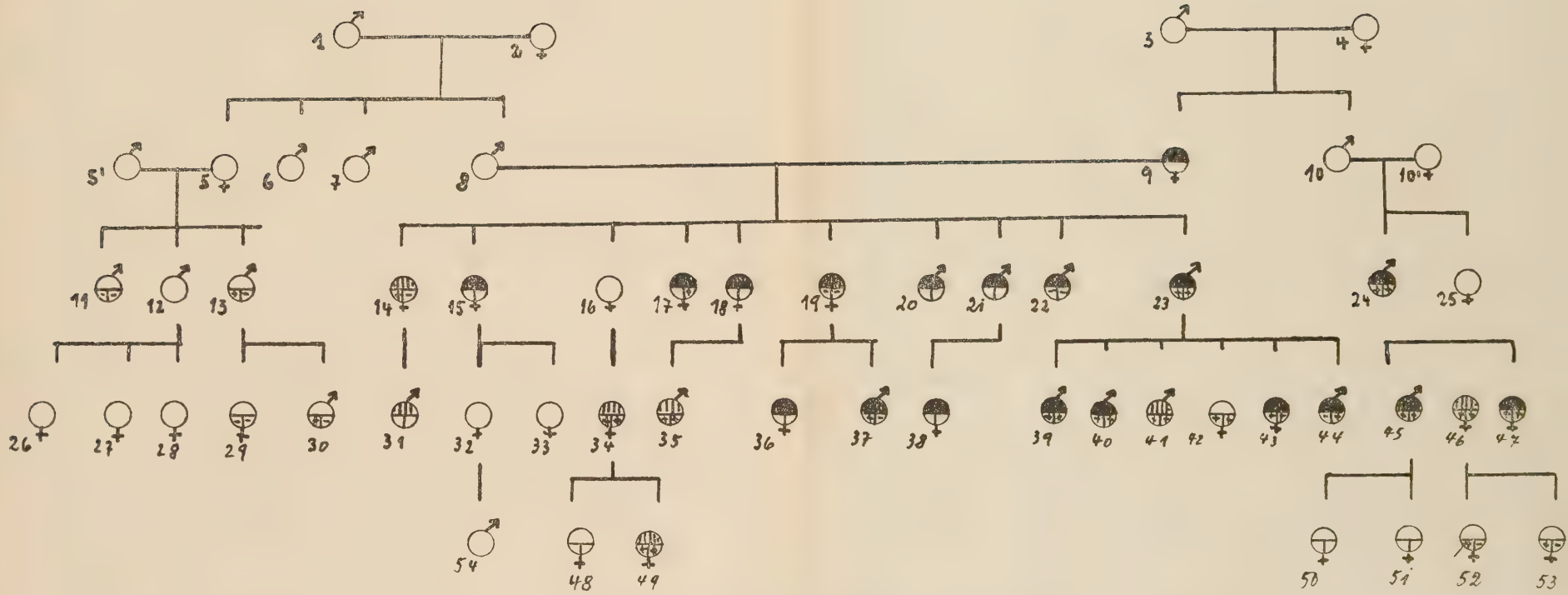
(Schueppach). Eine H. K. kann bei einem sich völlig gesund fühlenden Individuum jahrelang als dispositioneller Faktor vorhanden sein, und die Einwirkung exogener Ursachen — besonders Infektionskrankheiten — führt Leber und Knochenmark zur Dekompensation. Dieses Ereignis leitet in der Mehrzahl der Fälle das Bild des h. I. ein. Wie schon erwähnt, müssen hiervon streng die symptomatischen hämolytischen Anämien getrennt werden; sie haben nichts mit der H. K. zu tun.

Der große von Gänsslen aufgestellte Stammbaum ist besonders zur Feststellung des einfachen dominanten Erganges der H. K. geeignet. Ich verweise auf die Daten des im Deutschen Archiv für Klin. Medizin Bd. 146 von Gänsslen veröffentlichten Stammbaumes. Das wechselvolle Verhalten der H. K. ist am eindruckvollsten an einer nur scheinbar gesunden Mutter und an deren am Vollbild erkrankten Sohn zu erkennen (V/38 und VI/20).

V/38. 46jähr. gesund und kräftig aussehende Frau. War noch nie gelb gewesen . Leber und Milz nicht nachweislich vergrößert. Urin: Ubg.—Hb.: 68%. Erythro. Res: 0,48—0,50. Deutliche Anisomikrocytose.

Ihre Mutter (IV/12) litt ihr ganzes Leben an Gelbsucht. Die Diagnose h. I. bzw. leichte H. K. wird bei dieser Patientin aufgrund der hier ausgeprägten Mikrocytose gestellt. Sie ist wichtig als Ueberträgerin, da ihr Sohn (VI/20) wieder am Vollbild erkrankt ist.

VI/20. Hat zum ersten Mal mit 10 Jahren Gelbsucht gehabt. Typischer Vollfall. Resistenzverminderung und Mikrocytose. Milztumor. Ubg. +.Hb: 70%. Turmschädel.



Stammbaum dargestellt von H a n s e n.
Veröffentlicht im deutschen Archiv für klinische Medizin, Band 176. 1934.

- unbekannt
- gesund
- Forme fruste
- manifest
- Anomalien am Auge
- Anomalien am Skelet

Schon diese 3 Fälle in drei Generationen (IV/12, V/38, VI/20) innerhalb einer Hämolytikerfamilie zeigen, wie die H. K. von den Eltern auf die Kinder vererbt wird. Bei oberflächlicher Betrachtung des Falles V/38 wird der Eindruck erweckt, als sei die Vererbung hier unterbrochen, und es kommt der Verdacht auf, daß bei Betrachtung des erkrankten Kindes von V/ 38 ein rezessiver Erbgang vorliege. Erst eine genaue hämatologische Untersuchung von V/38 läßt diesen scheinbar rezessiven Erbgang richtig sehen.

Ebenso verhält es sich mit IV/6. Leider war es Gänsslen nur möglich, unter den 6 Kindern von IV/6 ein einziges zu untersuchen (V/15).

IV/6. 53jähr. Frau. Angeblich nie ikterisch gewesen. Große Milzdämpfung. Ubg.—. Erythro. Res: 0,50—0,52. Deutliche Anisomikrocytose.

V/15. 29jähr. gesund und blühend aussehende Frau. Keine Spur von Ikterus. Ubg.—. Hb: 70%. Deutliche Anisomikrocytose. Leidet unter häufigen Zahnfleischblutungen. Ihr Großvater III/2 ist nach den Angaben seiner Kinder dauernd krank gewesen.

Gänsslen tritt nach diesen Ergebnissen für den dominanten Erbgang der Krankheit ein, wobei oft als Ueberträger scheinbar gesunde Zwischenträger, äußerst symptomarme Hämolytiker von der größten Bedeutung sind, die außer einer minimalen Resistenzverminderung, einer Mikrocytose gelegentlich auch mal einen Milztumor oder einen Subikterus aufweisen. Gänsslen räumt allerdings ein, daß die Feststellung eines Ueberträgers manchmal große Schwierigkeiten bereiten kann, weil nichts Faßbares für eine leichte H. K. zu diagnostizieren ist. Meistens beweist ein solch zweifelhafter Fall nach Jahren, indem er am Vollbild erkrankt, den Charakter des dominanten Erbganges. Auf diese Schwierigkeiten gehe ich später noch ein.

Den Beweis der dominanten Vererbung führt auch Meulengracht aus seinen Stammbäumen. Um in der Beweisführung einigermaßen sicher zu gehen, faßt Meulengracht seine Stammbäume zusammen und zählt aus der Summe dieser die gesunden und kranken Kinder aus den Ehen zusammen. Das Ergebnis erbringt: 19 kranke, 13 gesunde und 4 zweifelhafte Fälle. Es ist damit tatsächlich annähernd zahlenmäßig die Kombination für den einfachen dominanten Erbgang erbracht: 50% krank, 50% gesund. Die Nachkommenschaft eines Hämolytikers wird fast immer von einem heterocygot erkrankten Elter und von einem heterocygot gesunden Elter abstammen, die erkrankten Kinder aus solchen Ehen werden dann wiederum heterocygot erkrankt sein. Würde, angenommen, die H. K. einem rezessiven Erbgang folgen, dann müßte das

Zahlenverhältnis zwischen Kranken und Gesunden wesentlich anders aussehen. Rezessiv Erkrankte werden von heterocygot erkrankten aber erscheinungsbildlich gesunden Eltern abstammen. Das Zahlenverhältnis krank: gesund müßte dann 1:3 ergeben.

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für den dominanten Erbgang berichtet Gänsslen noch. Er behandelte einen Angehörigen einer alten Adelsfamilie, der an h. I. litt; von diesem Patienten hat Gänsslen erfahren, daß sich die Gelbsucht seit vielen Generationen in seiner Familie vorfinde. Die Familienchronik berichtet von einem Ahn, der als Offizier im Dienste Friedrichs des Großen stand und sich wegen seiner chronischen Gelbsucht und der unerträglichen Milzstiche entleibte. In den Geschlechtserfolgen war immer Gelbsucht vorhanden.

In dem von Hansen dargestellten Stammbaum sind ebenfalls die kompensierten und die Formen leichter H. K., als frustane Formen bezeichnet, besonders kenntlich gemacht. Ein Blick auf die von Gänsslen und Hansen veröffentlichten Stammbäume zeigt die Charakteristika des dominaten Erbganges: Immer ist ein Ueberträger zu finden. In jeder Generation trifft man Kranke an. Gesunde aus Hämolytikerfamilien haben gesunde Kinder nach der dominanten Regel: Einmal frei, immer frei. Letzteres geht aus einem Stammbaum von Moulengracht hervor.

Im Anschluß daran möchte ich mehrere Beobachtungen zitieren, die anfangs als „erworbener" h. I. imponierten aufgrund einer negativen Familienanamnese, die sich aber bei einer hämotologischen Untersuchung der übrigen Familienmitglieder ohne weiteres als typischer hereditärer h. I. entpuppten.

Ewig berichtet folgenden Fall:

Ein 20jähr. Mann geriet zwischen die Puffer zweier Loren und zog sich eine Quetschung der lk. Bauchseite zu. Nach zwei Wochen erfolgte Einweisung in die Klinik wegen starker Gelbsucht. Die Untersuchung ergab die Diagnose: hämolytischer Ikterus nach Milztrauma, und zwar erworbener Natur, weil nach Angaben des Patienten sich in der Familie keine Gelbsucht vorfinden soll. Patient selbst ist bisher auch nie gelb gewesen.

Sogar der Hausarzt der Familie bezeichnet die Angehörigen des Patienten in dieser Richtung als völlig gesund. Nur zu leicht ist man in diesem Falle geneigt, einen erworbenen h. I. zu diagnostizieren. Um hier sicheer zu gehen, hat Ewig die Angehörigen des Patienten einer Untersuchung unterzogen und das Ergebnis war ein überraschendes:
Der Vater: Bis zum Kriege angeblich gesund gewesen. 1917 vom Militär wegen eines Leberleidens entlassen. Leichte gelbliche Färbung

der Skleren. Urin: Ubg.+.Bb-. Blutausstrich nach Schilling: Seg. 60, Stab. 8, Ly. 23, Eos. 1, Mono 6, Mast. 2%. Reichliche Polychromatophile und Mikrocyten. Hämolyse beginnt bei 0,70% und ist komplett bei 0,40%.

Die Schwester G: 12jähr. Mädchen, anämisch aussehend. Keine Gelbfärbung der Skleren und Haut. Leber und Milz sind nicht palpabel. Urin. Ubg.+.Bb.: negativ. Serumbilirubin direkt negativ, indirekt angedeutet. Blutausstrich nach Schilling: Seg. 44, Stab. 5, Ly. 41, Eos. 4, Mono. 6%. Polychromatophile und Mikrocyten reichlich. Eine weitere Schwester und die Mutter des Patienten sind aufgrund der hämatologischen Untersuchungen völlig gesund.

Schon unter den 4 leiblichen Angehörigen des Patienten konnte Ewig bei 2 Personen die Krankheit feststellen.

Preidt berichtet über einen gleichen Fall. Ein Milztrauma löste bei einem jungen Mann einen h. I. aus. Auch die Angehörigen dieses Patienten sollten völlig gesund sein, jedoch ließ eine hämatologische Untersuchung diesen „erworbenen" h. I. richtig sehen.

Aus der Beobachtung von Bauer geht ähnliches hervor:

Eine 32jähr. Frau liegt mit einem schweren h. I. in der Frauenklinik der bedrohliche Zustand hatte sich im Laufe der bis zum 5. Monat gediehenen Gravidität entwickelt. Mächtige Milz- und Leberschwellungen Ikterus, Urobilinurie, starke Resistenzverminderung. Die Splenectomie stellte die extrem anämische Kranke wieder her. In der Nacht nach der Operation erfolgte spontaner Abgang der Frucht. Nun war die sonst sich vollkommen gesund fühlende Patientin schon während ihrer früheren 3 Schwangerschaften vorübergehend anämisch geworden und 2 derselben endeten mit einem Abort.

Die Graviditäten hatten also jedesmal das Vollbild durch Dekompensation in Erscheinung treten lassen. Auch in diesem Fall deckte die Familienanamnese keine analoge Krankheit in der Familie auf. Wiederum wäre man auch hier geneigt, einen erworbenen h. I. zu diagnostizieren. Die hämatologische Untersuchung der Angehörigen dieser Frau zeigte, daß dieselben keineswegs so gesund waren:

Der Vater: 55jähr. war vor 10 Jahren mit der Diagnose Gallensteine und Gelbsucht 6 Wochen lang bettlägerich. Zeigt jetzt Milztumor, Urobilinurie, hochgradige Bilirubinämie und Resistenzverminderung der Erythrocyten.

Der Bruder: 34jähr. zeigt außer leichter Bilirubinvermehrung im Blut nichts besonderes.

Die Schwester: 29jähr. weist außer einem eigenartig grauen Hautkolorit und leichter Herabsetzung der Erythrocytenresistenz nichts besonderes auf.

Diese Veröffentlichungen zeigen eindringlich, welch geringer Wert der Anamnese bezüglich der Heredität beizumessen ist. Sogar das Urteil des Hausarztes ist nicht zuverlässig. Negative Angaben der Patienten sind überhaupt nicht zu verwerten, und es darf ein erworbener h. I. niemals ohne Untersuchung der übrigen Angehörigen diagnostiziert werden. Viele in der Literatur als „erworben" mitgeteilte Fälle werden nichts anderes als typische hereditäre gewesen sein, und wieder andere segelten unter falscher Flagge als symptomatische hämolytische Anämien (Schüppach). Bemerkenswert ist die Zusammenstellung von Zimmermann: Von den 25 Fällen, die in den letzten Jahren in der Wiener Klinik (Jagic) an h. I. behandelt wurden, ergab die Verwandtenanamnese nur viermal ein positives Ergebnis. Leider konnte die Untersuchung von Familienmitgliedern nur bei 5 anamnestisch negativen Fällen durchgeführt werden, und die Heredität konnte in jedem von diesen 5 Fällen gesichert werden.

Meulengracht unterscheidet noch isolierte Fälle, darunter werden solche verstanden, bei denen das Krankheitsbild des h. I. in einer bisher unbelasteten Familie festgestellt wird, und zwar nur bei einem Familienmitglied, dessen Eltern und Geschwister auch bei einer hämatologischen Untersuchung keine Anzeichen einer H. K. aufweisen. Das wichtigste hierbei ist, daß dieser isolierte Fall die Krankheit auch weiter auf seine Nachkommenschaft vererbt. Solche Fälle stellen also Stammväter von Hämolytikerfamilien dar und bei einer bisher unbelasteten Familie wird sich dieses Uebel in den kommenden Geschlechtern zeigen. Dieses Ereignis wäre mit nichts anderem als mit Mutation zu bezeichnen. Besonders Naegeli hat sich um die Einführung der Mutationstheorie des holländischen Botanikers De Vries (1900) in die menschliche Erbpathologie verdient gemacht. Naegeli wertet die Ansicht von De Vries nicht als eine bloße Theorie, sondern stellt sie als eine unabänderliche Tatsache hin. Das Wesen der Mutation besteht darin, daß man plötzlich bei reinen Tierzuchten neue Merkmale auftreten sieht, die sich dann auch streng nach den Mendelschen Regeln vererben und gerade die Fähigkeit zur Vererbung eines urplötzlich aufgetretenen Merkmals ist das wesentliche der Mutation. Die Ursachen, die zu solchen Mutationen führen, sind unbekannt. Zytologische Forschungen ergaben, daß die Mutation in einem Gen oder Genom angreift und sich auch oft nur auf bestimmte Gene lokalisiert. Beim Menschen muß eine Genän-

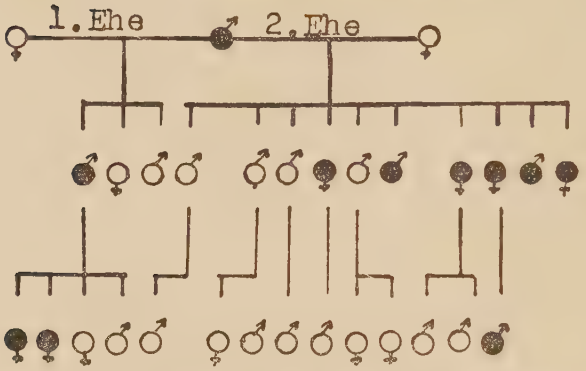
derung viel leichter als beim Tier erkannt werden. Nach Naegeli und Morawitz soll auch die konstitutionelle hämolytische Anämie die Ursache einer Mutation sein. Hier würde dann die Erbänderung ein ganz bestimmtes Gen treffen, und so entstehen Menschen mit einer abweichenden Art von Erythrocyten. Die Mikrocytose ist dan ndie Ursache der klinischen Folgezustände. Dies ist aber nach den häufigen allgemeinen Konstitutionsänderungen sehr unwahrscheinlich und tatsächlich nehmen nach Splenectomie die Kugelzellen ab (V. Schilling). Wie in der Tierwelt, so erweist sich auch die Mutation beim Menschen an bestimmte Rassen gebunden. In Ostasien ist die konst. h. Anämie bei der gelben Rasse nicht bekannt. Die Erkundigungen, die Gänsslen dieserhalb im deutschen Hospital zu Peking (Dr. Stickforth) eingezogen hat, verliefen negativ. Erkrankungen der schwarzen Rasse an dieser Krankheit sind in der Literatur nicht beschrieben, wohl kommt bei Negern und Mischlingen die konstitutionelle Sichelzellen-Anämie vor, die wiederum bei der weißen Rasse vermißt wird. Bei der Sichelzellen-Anämie spielen sich analog der Kugelzellenanämie hämolytische Vorgänge ab, die auch zu „hämolytischem Ikterus" führen. Nach der amerikanischen Literatur ist der Erbgang der Sichelzellenanämie auch ein dominanter und ebenso ein Ausdruck der hämolytischen Konstitution, insofern als es auch latente Sichler gibt mit Uebergängen zum Vollbild. Ebenso finden sich bei der Sichelzellenanämie Beingeschwüre (siehe später).

Eine Mutation in einer bisher freien Familie zeigt Meulengracht anhand einer Ahnentafel. Ein Kind gesunder Eltern zeigt nach der Geburt die typischen Symptome des h. I. Der Vater ist Arzt und nach seinen Angaben soll in seiner und in der Familie seiner Frau eine derartige Erkrankung unbekannt sein. Meulengracht hat auch beide Ehegatten hämatologisch untersucht und nichts für die H. K. Belastendes festgestellt. Der Patient hat 2 Töchter, eine davon wies schon mit 3 Jahren das Bild des h. I. auf, die andere Tochter ist gesund.

Der von Hattesen veröffentlichte Stammbaum zeigt den erkrankten Großvater, der in seinen 2 Ehen die H. K. auf die nachfolgende Generation übertragen hat. In der ersten Generation erkrankten von 13 Familienmitglieder 7, in der zweiten Generation von 14 nur 4. Auffallend ist, daß die spätgeborenen Kinder (2. Ehe 9—13) im Gegensatz zu den erstgeborenen der Reihe nach erkrankt sind. Auch trat bei ihnen das Krankheitsbild viel schwerer auf. Die zweite Generation ist nur wenig belastet.

Bei der Aufstellung des großen Stammbaumes hat Gänsslen die Familienmitglieder auch einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Im

Stammbaum dargestellt von Hattesen



Zuge dieser wurden auffallend viele mit der H. K. vergesellschaftete andere Konstitutionserkrankungen und Anomalien festgestellt. Nachdem Gänsslen als erster auf diese Befunde aufmerksam machte, wurden dieselben nach ihm von Hansen, Schueppach und Barkan ebenfalls in Hämolytikerfamilien bestätigt. Unter den Anomalien des Skelettsystems steht der Turmschädel im Vordergrund, den Gänsslen zuerst entdeckt und in 60% seiner Fälle festgestellt hat. Guizetti macht für diesen einen frühzeitige Verknöcherung der Coronarnähte verantwortlich. Außer dem Turmschädel traf Gänsslen in dieser belasteten Familie noch zahlreiche andere Anomalien am Skelettsystem vor: Einziehung der Nasenwurzel (V/31, V/33, VI/11), Protrusio bulbi (V/33), breite innere Lidwinkeldistanz: Negertyp (V/31, VI/11, VI/16, VI/21), Spitzbogengaumen (VI/11), Stellungsfehler der Zähne: Prognathie. Diese aufgezählten Anomalien werden ebenfalls von einer frühzeitigen Verknöcherung abgeleitet. Je nach dem Sitz dieser werden diese verschiedensten Anomalien zustandekommen; beschränkt sie sich auf die Schädelbasis, so wird eine Einziehung der Nasenwurzel die Folge sein, spielt sie sich am Nasenrücken ab, so wird die Nase eine breite Form annehmen, ist der Gaumen betroffen, so resultiert der Spitzbogengaumen. Es sind also alles Wachstumstörungen, während Hemmungsmißbildungen (Hasenscharte und Gaumenspalte) bisher noch nicht beschrieben wurden. An weiteren Skelettanomalien seien Polydactylie und Bradydactylie erwähnt. Sämtliche 7 Geschwister innerhalb der großen Hämolytikerfamilie (V/16—23) sind außer mit Turmschädel mit kurzen und plumpen Phalangen behaftet. Es liegt nahe, die Skelettanomalien in engste Beziehung zur krankhaften Blutveränderung zu bringen,

die ja beide mesenchymaler Abkunft sind, so daß dann im ganzen genommen eine Systemerkrankung von Mesenchymabkömmlingen vorliegen dürfte.

Ebenso vielgestaltige Anomalien wie am Skelett haben Gänsslen und Hansen am Auge gefunden. Es ist hier schwierig, eine gemeinsame mesenchymale Störung verantwortlich zu machen, da der lichtempfindliche Apparat des Auges ektodermaler und nur die Schutzhüllen mesodermaler Abkunft sind. Am häufigsten beobachtete Gänsslen Mikrophtalmus (IV/6, 8; V/L, 3, 6, 10, 11, 37; 38; VI/17; 18) mit entsprechender Kleinheit der Iris. In einem Falle (VI/16) wurde eine angeborene sichelförmige Hautfalte, die den inneren Lidwinkel bedeckt, gefunden: Epicanthus, ferner Pigmentanomalien der Iris, sogenannte Heterochromie (V/4, 34).

Viel erörtert in der Literatur sind die häufig mit h. I. auftretenden Ulcera cruris, die jeder Therapie trotzen. Nach Splenectomie heilen sie überraschenderweise glatt ab, man könnte sie daher mit einer veränderten Zusammensetzung des Blutes, hoher Bilirubinspiegel, erklären. Das Auftreten dieser Ulcera cruris ist verschieden. Gänsslen hat sie nur in einem Falle (V/35) zu Gesicht bekommen, während Eppinger sie in 2 verschiedenen Familien bei jedem Hämolytiker vorfand. Ich verweise auf die von Eppinger veröffentlichten beiden Stammbäume:

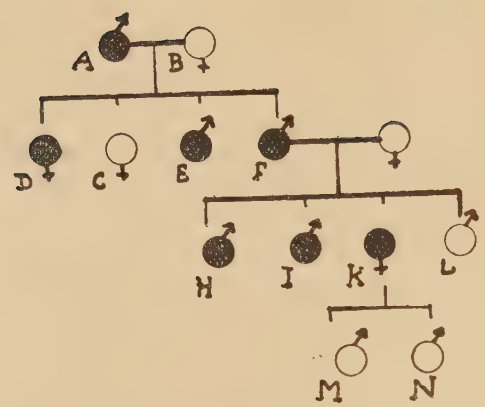
Stammbaum A:

H. kam zuerst in Behandlung. 3,8 Mill. Ery., F. I. 1,3 ,10900 Leuco:, Resistenzverminderung. Ikterische Verfärbung wechselnd. Beingeschwüre. H. erklärt: „Das sind Geschwüre, die wir mehr oder weniger in unserer Familie haben, denn schon der Vater und seine Geschwister haben daran gelitten."

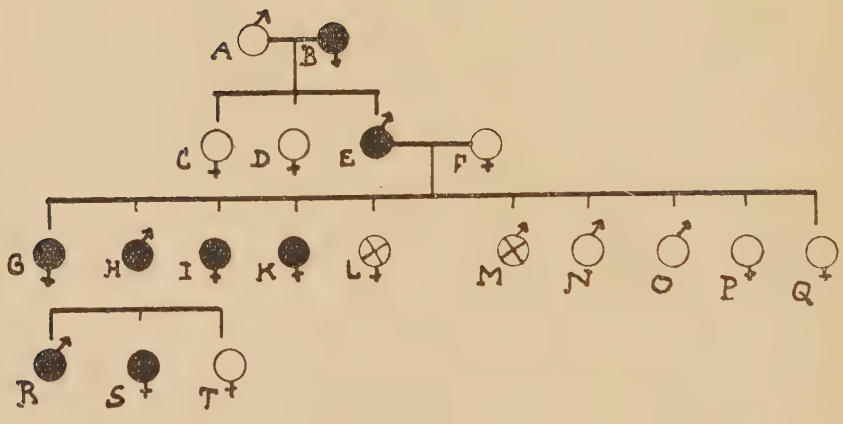
I. ebenfalls Beingeschwüre. Weist nur eine geringe Resistenzverminderung auf.

K. 25jähr. Frau deutlich ikterisch. 3,2 Mill. Ery., 8 100 Leuco., F: I: 1,34, Hämolyse beginnt bei 0,64% Milztumor. Beingeschwüre. Sie ist von den Geschwistern die einzige, die am meisten unter dem h. I. und den Geschwüren zu leiden hat. Nach der Splenectomie verschwanden die Ulcera, ebenso die Gelbsucht. Nach 1 Jahr keine Aenderung in der Resistenz. Ihre beideen Kinder M. und N. sind völlig gesund.

F. Der Vater dieser 4 Geschwister soll angeblich an perniciöser Anämie gestorben sein. Er war stets ikterisch und hatte Fußgeschwüre. Unter seinen 3 Geschwistern hatten seine beiden Brüder D. und E. auch



Stammbaum A



Stammbaum B

Zwei Stammbäume dargestellt von Eppinger.
Veröffentlich in der Klinischen Wochenschrift 1930 Nr. 1.

Fußgeschwüre. E. soll stets gelbsüchtig gewesen sein. A., der Großvater unserer Patienten soll ebenfalls Beingeschwüre gehabt haben, angeblich starb er an Leberkrebs.

Stammbaum B:

H. ist Arzt. Seit dem 14. Lebensjahr ikterisch. Ausgesprochener h. I. Mit 47 Jahren Beingeschwüre. Von seinen 3 Kindern R.S.T. haben 2 einen typischen h. I.

R. der älteste Sohn hatte schon als Kind einen Milztumor. Er ist dauernd gelb, subjektiv fühlt er sich vollkommen gesund und kann sich den größten Strapazen aussetzen. Keine Ulcera cruris.

S. hatte schon als Kind Ikterus und hartnäckige Ulcera. Letztere machten ihr große Beschwerden, so daß sie ihrem Beruf als Fürsorgeschwester schlecht nachgehen konnte. Resistenz bei 0,68. Harn und Stuhl reichlich Urobilin. Nach der Splenectomie verschwanden Ikterus und Anämie, die Ulcera schlossen sich.

E. Vater von H. stets Magenbeschwerden, bekam häufig Koliken mit nachfolgender Gelbsucht, war aber sonst nie dauernd ikterisch. Gestorben an Ascites, es wurde Leberzirrhose angenommen. Seine Frau ist gesund. Aus dieser Ehe stammen 13 Kinder (G.—Q. 3 Kinder starben in frühester Jugend.

G. wurde bereits im 14. Lebensjahr ikterisch. Seit dem 20. Lebensjahr Beingeschwüre. Milz war stets palpabel.

I. mit 20 Jahren erkrankte sie an sepsisartiger Erscheinung. Dabei kam es zu Oedem an den Beinen. Im Anschluß daran Aufbrechen der Beine. Sie war dauernd ikterisch und hatte stets große, starke Milz.

K. bereits als Knabe ikterisch. Hat dauernd eine palpable Milz, sonst meist Wohlbefinden. K. ist Preisturner. Keine Ulcera.

L.—Q. die übrigen Geschwister lassen keinen deutlichen Ikterus nachweisen. Ein Bruder M. und die Schwester L. haben dauernd subikterische Skleren.

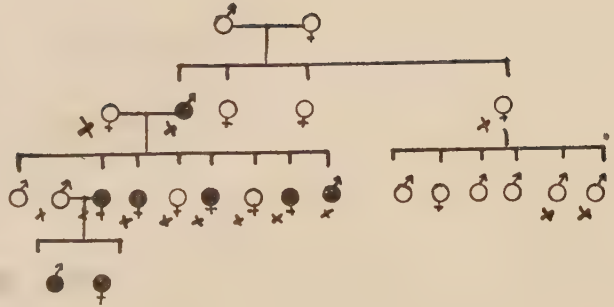
Von den Großeltern A. und B. soll B. viel an Gelbsucht gelitten haben und leberleidend gewesen sein.

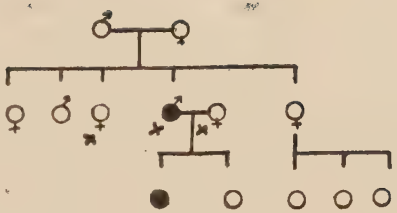
Scherk gelang es, bei einer 32jährigen Frau aus der Feststellung von Narben an den Beinen, die von Geschwüren herrühren sollten, auf h. I. zu schließen. Im Alter von 12 Jahren hatten sich bei der Patientin diese Geschwüre entwickelt, die nach 10 Jahren spontan abheilten. Sonst war die Patientin immer gesund. Jetzt ist sie im 7. Monat gravide und klagt über große Hinfälligkeit, Atemnot und Herzklopfen. Skleren subikterisch, Milz palpabel, Beginn der Hämolyse bei 0,70%, Urin Ubg.+.

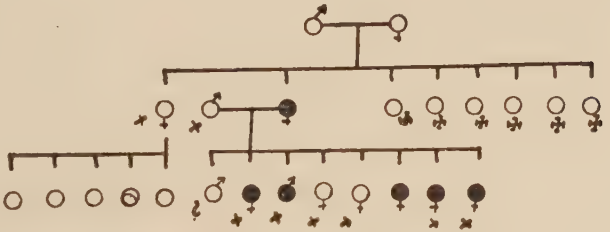
Auch in diesem Fall konnte die Heredität gesichert werden: Der Vater hat als junger Mann häufig an Gelbsucht gelitten, ein Bruder des Vaters hat seit dem 17. Lebensjahr Beingeschwüre mit intermittierender Gelbsucht.

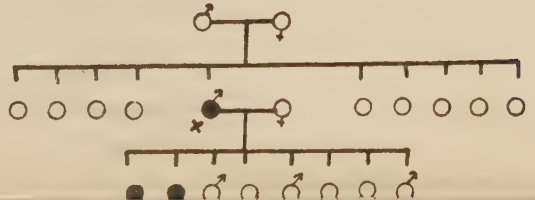
Nach Gänsslen hat auch Hansen in seiner von ihm veröffentlichten Hämolytikerfamilie nach diesen Anomalien gefahndet und konnte noch verschiedene andere feststellen (die folgenden Daten beziehen sich auf den von Hansen veröffentlichten Stammbaum): Dupuytrensche Beugekontrakturen (17), Linsentrübungen (40, 46, 52, 53), Turmschädel usw. In dem auffallend häufigen Vorkommen einer persistierenden Pupillarmembran sieht Hansen eine besondere Bedeutung. Es handelt sich um eine dünne, gefäßlose Ernährungshaut der Iris, die beim Embryo die Pupille verschließt und im 7. Monat verschwindet; sie kann aber bleiben und verursacht dann Blindheit. Auch bei der Durchschnittsbevölkerung erweist sich diese Membran nicht immer zurückgebildet, es finden sich in 30% der Fälle noch geringe Reste derselben (Schlodtmann). In dem von h. I. verschonten Familienzweig hat Hansen Reste dieser Membran nur in einem kleinen Teil festgestellt, während der erkrankte Zweig unter 22 Personen 19 Fälle aufwies, die damit behaftet waren. Hansen sieht in dieser Anomalie deshalb eine so große Bedeutung, weil sie, wie die geschädigte Blutbildung, ebenso dem Mesoderm zufällt. Als Ueberträger des h. I. in dieser Familie ist 9 anzusehen, der an einem chronischen Ikterus gelitten hat und mit 70 Jahren an Leberkrebs gestorben sein soll. Ueber seine einzige Schwester 10 fehlen jede Angaben. Ihr Sohn 24 kann sich an seine Mutter nicht mehr erinnern. Da 24 selbst und dessen Kinder 45, 46 und 47 ein manifestes Krankheitsbild haben, so muß auch 10 erkrankt gewesen sein. Wahrscheinlich war 9 homocygot erkrankt, denn alle seine 10 Kinder sind mit dem Uebel behaftet.

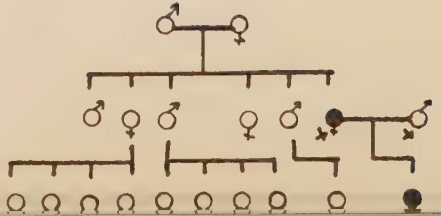
Es erhebt sich nun die Frage, in welchem Zusammenhang diese von Gänsslen und Hansen als bedeutungsvoll angesehenen Anomalien mit der H. K. stehen, ob sie mit ihr etwas genetisches gemeinsam haben. Sicherlich ist es auffallend, daß diese übereinstimmenden Anomalien bei 2 unabhängigen Familien festgestellt wurden. Gänsslen hält diese zahlreichen Anomalien für fakultative Symptome der H. K., d. h. es ist immer mit dem Auftreten dieser im Zuge der H. K. zu rechnen. Aber eine gesetzmäßige Korrelation wird man nicht verlangen können. Hansen hält diese allmöglichen Anomalien am Skelett für Aequivalente der H. K., d. h. für gesetzmäßige Korrelation, die durch eine polyphäne-











Gesunde aus Hämolytikerfamilien
haben nur gesunde Kinder!

krank

gesund

untersucht

vielleicht krank

Sieben Stammbäume dargestellt
von Meulengracht.
Veröffentlicht im deutschen Archiv
für klin. Medizin. Bd. 136.

Die Rechte der Verfasser
Abdruck auch im Auszuge
nur mit Genehmigung
des Verlages gestattet.

vielmerkmalige Vererbung verursacht ist, bei der eine Erbanlage mehrere phänotypische Merkmale gleichzeitig in Erscheinung treten läßt. Eine andere Erklärung wäre noch die, daß in einer Familie diese Anomalien die Regel sind und daß diese noch obendrein mit h. I. belastet wird. Hansen gibt zu, daß endgültiges noch nicht gesagt werden kann, spätere Veröffentlichungen von Hämolytikerfamilien werden erst erkennen lassen, wie eng der Zusammenhang zwischen diesen Anomalien und der H. K. ist. Für manche Fälle wollen Gänsslen und Hansen diese Anomalien für die Diagnose, so merkwürdig es auch klingen mag, besonders für die schwierige Beurteilung einer leichten H. K. nicht vermissen.

Gänsslen konnte bei einem aus einer Hämolytikerfamilie stammenden Mann (seine Mutter hatte oft Gelbsucht gehabt, sein Sohn wurde wegen h. I. splenectomiert) außer einem Turmschädel nichts Faßbares für eine leichte H. K. feststellen, trotzdem dieser Mann nach den Regeln der dominanten Vererbung unbedingt als Ueberträger infrage kommen mußte. Gänsslen getraute sich nicht recht, den Turmschädel allein als Zeichen eine leichten H. K. anzuerkennen. Nach 2 Jahren wurde der Mann jedoch mit einem h. I. schwersten Grades eingeliefert: Milztumor, Ikterus und hochgradige Resistenzverminderung.

Hansen spricht das Familienmitglied 42 nur als bedingt gesund an, 42 hat z.Z t. noch keinerlei Symptome eines h. I., wohl aber so ausgesprochene Entwicklungsstörungen (Spitzbogengaumen, breite Nasenwurzel und Pupillenarmenbran), daß Hansen, besonders im Rahmen der belasteten Gesamtfamilie, einmal den Ausbruch des h. I. erwaret.

Demnach wären tatsächlich diese Anomalien nicht gleichgültig, da sie schon seit der Geburt bestehen, während sich das Vollbild meistens erst viel später entwickelt. Diese Tatsachen erwecken den Eindruck, als ob der h. I. selbst auch nur ein Symptom einer eigenartigen Konstitutionsanomalie sei.

Umgekehrt hat Barkan von dem bloßen Befund eines Turmschädels auf eine latente H. K. geschlossen: Es wurden 2 nicht verwandte Turmschädelträger, die sich im Krankenhaus wegen anderer Beschwerden befanden, untersucht, und in beiden Fällen konnte ein Milztumor und eine geringe Resisetnzverminderung festgestellt werden. Diese beiden Veröffentlichungen raten m. E., zur Vorsicht, da es sich ja schon sowieso um Krankenhauspatienten handelt und eine palpable Milz ist nicht pathognomisch für h. I., ebenso ist eine geringe Resistenzverminderung nach Meulengracht und Eppinger auch schon oft bei Gesunden

vorhanden. Würden diese beiden Patienten Familien angehören, die Vollbilder aufweisen, so würden natürlich hier ein Milztumor und eine geringe Resistenzverminderung ohne weiteres für eine latente Form der H. K. sprechen.

Durch die Arbeiten von Gänsslen, Meulengracht und Hansen ist heute der einfache dominante Erbgang der H. K. mit seinen wechselvollen Manifestierungen unverkennbar. Das Ergebnis des dominanten Erbganges versetzt uns in die Lage, die zukünftige Beschaffenheit der Nachkommenschaft eines Hämolytikers vorauszusagen, und diese wichtige Tatsache erfordert eine Stellungnahme zu dem von der Reichsregierung erlassenen Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses vom 14. 7. 1933. Schon seit Jahren mißt die Medizin mit Rücksicht auf die allgemeine Volksgesundheit allen Erbübeln eine große Bedeutung zu. Ein bedrohlicher Geburtenrückgang und eine starke Vermehrung der der minderwertigen Teile des deutschen Volkes schufen eine nach Quantität und Qualität äußerst ungünstige bevölkerungspolitische Lage (Ruttke) Die Erwägungen, die zur Abwehr dieses Mißverhältnisses angestellt wurden, konnten erst nach der Machtübernahme des Nationalsozialismus durch das am 1. 1. 1934 in Kraft getretene Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses verwirklicht werden.

Als erbkrank im Sinne des Gesetzes werden unter § 1 Ziff. 1—8 ganz bestimmte Krankheitsbegriffe angesehen, bei denen der Erbgang bekannt ist, so daß das Gesetz exakt begrenzt und jede Willkür ausgeschlossen ist. Abgesehen von dieser Tatsache unterscheidet sich das deutsche Sterilisationsgesetz von einigen ausländischen Gesetzen dadurch, daß es keine strafrechtlichen Gesichtspunkte enthält und nur aus der Sorge um die allgemeine Volksgesundheit erlassen ist (Ruttke).

Der hämolytische Ikterus hat unter § 1 des Gesetzes keine Erwähnung gefunden. Es geht aber aus der Begründung zu § 1 des Gesetzes klar hervor, daß die heutige Fassung des Gesetzes keine endgültige ist, vielmehr hat der Gesetzgeber jederzeit die Möglichkeit einer Erweiterung offengelassen, und es muß die Aufgabe kommender Jahre sein, möglichst reiche Erfahrungen auf dem Gebiete der Erbpathologie zu sammeln, um für die praktische Nutzanwendung der Erblehre eine sichere Grundlage zu schaffen. (v. Verschuer). Im folgenden soll Stellung dazu genommen werden, ob der h. I. anderen schweren Erbübeln an die Seite gestellt werden kann und ob es vielleicht vorteilhafter wäre, durch Sterilisierung den weiteren Erbgang der H. K. zu unterbrechen, wozu allerdings eine entsprechende Ergänzung des Gesetzes gefordert werden müßte.

Aus folgenden Erwägungen möchte ich von der Sterilisierung von Hämolytikern Abstand nehmen:

Wenn man noch nicht einmal den von Ewig veröffentlichten Fall rekapituliert, so geht schon daraus hervor, wie milde der Verlauf der Krankheit in dieser Familie ist, den übrigen Familienmitgliedern überhaupt nicht bewußt. Naegeli und Gänsslen haben darauf hingewiesen, daß gewisse Familien durchweg schwere und andere durchweg familiär leichte Erkrankungen aufweisen. Gerade der Fall Ewig zeigt eine solch wenig belastete Familie; erst ein erhebliches Trauma brachte ein Mitglied zur Dekompensation. In solchen Familien wird man auf Träger leichter H. K. und kompensierte Formen stoßen, die in ihrer Leistungsfähigkeit Gesunden nicht nachstehen und sich auch subjektiv völlig gesund fühlen, und wenn ein Familienmitglied am Vollbild erkrankt, so kann ihm dann immer noch mit Hilfe der Splenectomie praktische Heilung gebracht werden. Ich glaube nicht, daß bei diesem leichten Familientypus mit Splenectomie Gegenauslese getrieben wird, vielmehr ist hier der familiäre gutartige Charakter maßgebend. Daß tatsächlich der Verlauf in den meisten Familien ein milder ist, scheint mir durch die so oft gestellte Diagnose „erworbener" h. I. bestätigt; ein solch erworbener Fall konnte auch tatsächlich nichts anderes angeben, als daß seine Familie völlig „gesund" sei. Allerdings schien bisher die Splenectomie mit einer hohen Mortalität belastet zu sein. Mayo berichtet über 10%, Ranzi über 20% und Mühsam sogar über 58% Verluste. Dagegen hatte Schilling unter 12 Operierten keinen Todesfall zu verzeichnen. Nach den Erfahrungen von Schilling ist die Splenectomie günstiger, wenn sie als Frühoperation vorgenommen wird, auch sind dann gute klinische Erfolge zu verzeichnen.

Bei der Durchsicht der Literatur hat man durchaus den Eindruck, daß die Tendenz zur Selbstausmerzung gerade bei dieser Krankheit eine sehr große ist. Gänsslen hat in dem großen Stammbaum eine auffallende Kindersterblichkeit festgestellt, ebenso Meulengracht in seinen Veröffentlichungen. Ferner hat Naegeli 2 derartige Beobachtungen veröffentlicht; in dem einen Fall sind 2 Kinder einer Frau wenige Tage nach der Geburt an Ikterus gestorben, Aetiologie nicht faßbar, Lues ausgeschlossen. In der ersten Ehe hatte die Frau ein gesundes Kind. Sie selbst hat niemals in ihrem Leben Gelbsucht gehabt. Bei einer körperlichen und hämatologischen Untersuchung wurde ein Subikterus der Haut und der Sklera festgestellt, ebenso eine Resistenzvérmindérung der Erythrocyten. In dem anderen Fall sind alle 4 Kinder einer Züricher Familie mit starkem Ikterus, schwerster Anämie und Milztumor zur Welt gekom-

men und alle wenige Tage nach der Geburt gestorben. Das 5. Kind zeigte kurz nach der Geburt denselben bedrohlichen Zustand und konnte mit aller Aufwendung ärztlicher Kunst am Leben gehalten werden; die im 4. Lebensjahr ausgeführte Splenectomie bewirkte ein gutes Gedeihen und anhaltendes Wohlbefinden! In der Beobachtung von Resch sind alle 3 Kinder einer Mutter und ein illegitimes der Schwester der Mutter erkrankt und bis auf eins gestorben. Diese Nachkommen erlagen alle, bevor sie überhaupt das fortpflanzungsfähige Alter erreichten. Es sei noch an den Fall von Bauer erinnert, wo die Mutter immer während ihrer Schwangerschaft aus der Kompensation geworfen wurde und deren zwei frühere mit einem Abort endeten. In diesem Verhalten ist nur eine natürliche Auslese zu sehen, und ähnliche Veröffentlichungen mit derartigen Schwangerschaftskomplikationen liegen zahlreich vor.

In der Abstandnahme der Sterilisation bestärkt mich auch die Kompensationsmöglichkeit. Durch Steigerung der physiologischen Kräfte wird das Leiden latent und ohnee Beschwerden von den „Patienten" ertragen, und es muß die Aufgabe des Hausarztes sein, diesen latenten Zustand vor der Dekompensation zu bewahren. Der Arzt, der die hämatologische Technik beherrscht, wird mühelos latente Zustandsbilder in einer Hämolytikerfamilie feststellen können.

In der Minderzahl gibt es Familien, die zahlreiche und schwer Erkrankte aufweisen, bei denen die Vollbilder gegenüber den latenten Formen vorherrschen. Es muß zugegeben werden, daß bei einem solch schwer befallenen Familientypus die weitere Fortpflanzung mit Rücksicht auf die folgende Generation bedenklich ist und daß gerade hier durch die Splenectomie Gegenauslese getrieben wird. Da aber dieser schwere familiäre Typus in der Minderzahl ist, so muß auch, da mit Rücksicht auf den milden Verlauf der Krankheit in den meisten Hämolytikerfamilien von einer Sterilisation Abstand genommen wird, grundsätzlich die Sterilisation von Hämolytikern verneint werden, wenn sie auch aus schwerbelasteten Familien stammen. In solchen Familien wird man in der Mehrzahl der Fälle Vollbilder antreffen (siehe die Stammbäume von Eppinger und Hattesen). Bei diesen Vollbildern mit schwerster Anämie und Ikterus wird durch das dauernde Kranksein eine verminderte Ehemöglichkeit gegeben sein. Viele Patienten werden den hämolytischen Anfällen erliegen, und auf diese Weise gehen Vollbilder schwerbelasteter Familien zugrunde, oder die verminderte Ehemöglichkeit garantiert, daß eine weitere Vererbung unterbleibt. Gänsslen berichtet von einem solch schweren Fall: Ein 25jähr. Patient leidet oft an hämolytischen Anfällen; bei einem dieser fiel der Hb. Wert auf 18%. Der Kranke wurde

ödematös und schien moribund. Sein Vater litt an derselben Krankheit und erlag ihr schon mit 30 Jahren. Die meisten Vollbilder sind aber nicht so stark in Mitleidenschaft gezogen, die Patienten ertragen ihren Zustand verhältnismäßig gut und sind „mehr gelb als krank" (Chauffard); sie finden auch häufig genug Ehepartner, so daß die Krankheit auf die Nachkommen übertragen wird. Hier ist immer noch die Möglichkeit vorhanden, mit anderen Maßnahmen als der Sterilisation auf eine Unterlassung der Kinderzeugung zu dringen. Hier erwachsen dem Hausarzt große Aufgaben; durch Aufklärung des Patienten mit dem Hinweis auf die Erbbedingtheit seines Leidens und die Tatsache, daß ein Teil seiner Nachkommen auch davon befallen sein wird, ist ihm von einer Ehe oder nötigenfalls von einer Kinderzeugung abzuraten. Daß auch der h. I. an und für sich als gutartige Krankheit zu bewerten ist, beweist schon die Tatsache, daß die meisten Angehörigen der klassischen Familie Minkowskis ein sehr hohes Alter erreichten.

Ich möchte hier einige eindringliche Gedanken von v. Verschuer wiedergeben, die sich zwar nicht auf den h. I. speziell beziehen, diesem aber doch sehr nahekommen:

„Es gibt immer noch Leute, die glauben ‚Erbanlage sei unabwendbares Schicksal; und wenn für eine Krankheit die Erbbedingtheit nachgewiesen ist, dann sei über jedes therapeutische Bemühen das Urteil gesprochen, es bliebe dann nur noch die Sterilisation übrig. Solchen kurzsichtigen und aus Unkenntnis in erbbiologischen Fragen entsprungenen Folgerungen kann nicht genug wiedersprochen werden. Wohl hat es sich als eine falsche Hoffnung erwiesen, ganz vorwiegend erbbedingte Leiden, wie etwa den erblichen Schwachsinn, durch Hilfsschul- und Fürsorgeerziehung beseitigen zu können. Gegen solche Erbschäden ist uns heute die Sterilisation als wirksamste Waffe in die Hand gegeben. Aber für viele Krankheiten ist — so auch für die Tuberkulose — das Zusammenwirken von erblichen und äußeren Ursachen nachgewiesen."

Diese Gedankengänge glaube ich auch auf den h. I. beziehen zu dürfen, besonders was die Therapie und die Einflüsse der Umwelt angeht. Daß die Splenectomie in der Mehrzahl der Fälle das Bild jäh umgestaltet und praktische Heilung bringt, bestätigen die ausgezeichneten Erfolge. Daß für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung Umwelteinflüsse von größter Bedeutung sind, konnte Gänsslen bei einem im Jahre 1922 aufgestellten Stammbaum zeigen, der damals noch schwere und zahlreiche Fälle von h. I. aufwies, wohl als Nachwirkung der Kriegs- und

Hungerjahre. 7 Jahre später aber bei Ueberprüfung desselben Stammbaumes zeigte die Krankheit einen viel harmloseren Charakter als im Jahre 1922.

Einer besonderen Feststellung wichtig erscheint mir, inwieweit die charakteristische Mikrocytose, in der heute viele Autoren mit Naegeli eine konstitutionelle Erscheinung sehen, als „Mißbildung" im Sinne des Gesetzes aufgefaßt werden kann; denn der Begriff Mißbildung ist in den Ausführungsbestimmungen zum Gesetz sehr weit gefaßt, wenn auch unter § 1 Ziff. 8 von schwerer erblicher körperlicher Mißbildung gesprochen wird. So werden nicht nur stationäre, sichtbare Verbildungen am Körper als Mißbildungen aufgefaßt, sondern auch pathophysiologische Mißbildungen, die sich etwa in einer Abweichung des Chemismus, des Stoffwechsels des Körpers und seiner Organe äußern, z. B. Pentosurie, Alcaptonurie. Aufgrund dieses Hinweises können dann ebe so gut die Kugelzellen als pathophysiologische Mißbildungen aufgefaßt werden, da sie eine physiologische Blautmauserung nicht mehr gewährleisten und zu den daraus sich ergebenden Folgeerscheinungen, Ikterus und Anämie, führen. Ich halte aber indessen diese Hinweise des Gesetzgebers bezüglich dieser pathophysiologischen Mißbildungen nicht für bindend und sehe sie nur als eene Veranschaulichung über den Begriff Mißbildung im allgemeinen an, denn zum Schluß betont der Gesetzgeber, daß unter § 1 Ziff. 8 tatsächlich sichtbare Verbildungen am Aeußeren des Körpers zu verstehen sind. Die Ziff. 8 hat demnach auch ihren entsprechenden Sinn erhalten.

Ich sträube mich daher, in den Kugelzellen eine Mißbildung im Sinne des Gesetzes zu sehen, zumal sie in jedem Falle nur Ausdruck einer übergeordneten Störung sind.

Eine Stellungnahme erfordern die mit der H. K. vergesellschafteten Regelwidrigkeiten am Skelett und Auge, die, nach der Literatur zu beurteilen, unbedingt mit der H. K. verbunden zu sein scheinen. Es muß geprüft werden, ob diese Anomalien als schwer im Sinne des Gesetzes zu beurteilen sind, denn zur Unfruchtbarmachung muß schon ein erheblicher Grad einer Mißbildung vorhanden sein. Träger leichterer Mißbildungen, z. B. mit harmlosen Anomalien an den Fingern und Zehen oder in der Schädelbildung usw., will der Gesetzgeber, wenn diese Regelwidrigkeiten ganz isoliert vorkommen, auch nicht unfruchtbar machen. Bestimmend ist also die Gradausprägung einer Mißbildung. Der mit dem h. I. so häufig beobachtete Turmschädel hat in keinem einzigen Fall Blindheit bedingt, ebenso auch nicht die Pupillarmenbran, so daß

diese Mißbildungen nicht als schwer zu beurteilen sind. Nach den Ausführungsbestimmungen zum Gesetz ist der Turmschädel erst als schwere Mißbildung aufzufassen, wenn er Sehstörungen verursacht. Im Turmschädel sehe ich nur eine vom kosmetischen Standpunkt zu bemängelnde Deformität. Auch die zahlreichen Anomalien am Auge wiegen nicht schwer, z. B. Epicanthus, Mongolenfalte usw. und stellen keine mangelhafte Anpassung an das Leben dar. Ausdrücklich angeführt und als schwere Mißbildungen zu beurteilen, sind Microphtalmus und Brachydactylie, die Gänsslen ungemein häufig im großen Stammbaum zu Gesicht bekam. Hier tritt ohne weiteres die Ziff. 8 bezw. Ziff. 6 (erbliche Blindheit) des Gesetzes in Kraft. Der Gesetzgeber hebt aber ausdrücklich hervor, daß, wenn harmlose Anomalien in Verbindung mit anderen erblichen Krankheiten auftreten, wie z. B. mit schwerer Asthenie und Tuberkulose, schwerer erblicher Zuckerkrankheit, schweren erblichen Nervenkrankheiten, erst dann die Unfruchtbarmachung gerechtfertigt ist, wobei es nebensächlich ist, ob die kombinierten Krankheiten im Gesetz besonders erwähnt sind oder nicht. Dieser bedeutungsvolle Hinweis des Gesetzgebers hat für unsere Erbkrankheit aber keine Rückwirkungen!

Die in vielen Hämolytikerfamilien so zahlreich beobachteten Anomalien reichen trotz des Vorhandenseins des hämolytischen Ikterus für eine Unfruchtbarmachung nicht aus, da man, wie oben angeführt, den hämolytischen Ikterus als eine leichte Erbkrankheit ansehen darf.

Gänsslen, der beste Kenner der Hämolytischen Konstitution, vertritt hinsichtlich der Sterilisation dieses Erbleidens folgenden Standpunkt, den ich hier wörtlich zitiere:

„Für die Sterilisierung würde ich mich nur bei nachgewiesen schweren Formen der Erkrankung und bei Kombination mit folgenschweren anderen Konstitutionskrankheiten einsetzen, sonst aber mit Rücksicht auf die Erbmasse mir vor Augen stehender wertvoller Menschen davon abraten."

Zu erwägen wäre noch der Gedanke einer Heirat zweier Hämolytiker. Jedoch ist praktisch mit einem solchen Ereignis bei der Seltenheit des Leidens kaum zu rechnen.

Literaturverzeichnis.

Adler:
Ein Beitrag zur Frage des erw. häm. Ikterus. M.M.W. 1929 Nr. 11.

Adler:
Die physik.-chem. Untersuchungsmethoden des Blutes und ihre Bedeutung. Spez. Pafh. und Therapie Innerer Krankheiten. Herausgegeben von Kraus und Brugsch. Verlag Urban und Schwarzenberg. Berlin 1927.

Barkan:
Turmschädelbildung und Resistenzverminderung der Erythrocyten. Klin. Wschr. 1923 Nr. 20.

Bauer:
Konstitutionelle Disposition Innerer Krankheiten.
Verl. Springer, Berlin 1924.

Baur, Fischer, Lenz:
Menschliche Erblichkeitslehre und Rassenhygiene.
Verl. Lehmann, München 1923.

Bock:
Neue Möglichkeit praktischer Anämiediagnostik.
M.M.W. 1934 Nr. 43.

Cheney:
Kongreßzentralblatt für die Innere Medizin Nr. 77 1934.

Eppinger:
Ueber schwer heilbare Fußgeschwüre bei hämolyschem Ikterus. Klin. Wschr. 1920 Nr. 1.

Ewig:
Zur Frage des erw hämolytischen Ikterus.
D.M W. Nr. 2 1927.

Gänsslen:
Die Hämolytische Konstitution. D. Arch. f. Klin. Med. 1925 Bd. 146.
Ueber hämolytischen Ikterus nach 25 eignen Beobachtungen mit 10 Milzexstirpationen. D Arch. f. Klin. Med 1922 Bd. 140.
Der häm. Ikterus und die Hämolytische Konstitution.

Klin. Wschr. 1927 Nr. 20.

Gütt, Rüdin, Ruttke:
Zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Gesetz und Erläuterungen. Verl. Lehmann, München 1934.

Hansen:
Ueber Symptomatologie und Vererbung des häm. Ikterus. D. Arch. f. Klin. Med. 1934 Bd. 176.

Hattesen:
Die Familie Röschmann. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1924 Bd. 37.

Heilmeier u. a.:
Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Verl. Fischer, Jena.

Meinertz:
Der hämolytische Ikterus. Med. Klinik. 1933 Nr. 3.

Meulengracht:
Erblichkeitsverhältnisse beim chron. hered. häm. Ikterus. D. Archiv f. Klin. Med. 1621 Bd. 136.

Minkowski:
Kongress Innerer Medizin 1900.

Naegeli:
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Verl. Springer, Berlin.
Allgemeine Konstitutionslehre. Verl. Springer, Berlin.

Preidt:
Ikterus hämolyticus als Unfallfolge. M.M.W. 1931 Nr. 31.

Scherk:
Zur Diagnose des hämolitischen Ikterus. D.M.W. 1931 Nr. 27.

v. Schilling:
Das Blutbild und seine Klinische Verwertung. Verl. Fischer, Jena.
Blut und Trauma. Verl. Fischer, Jena.
Blut und Erbe. Franksche Verlagsanstalt, Stuttgart.
Das Knochenmark als Organ. D.M.W. 1925 Nr. 78.
Indikationen und Ergebnisse der Splenectomie als Frühoperation. Klin. Wschr. 1932 Nr. 16.

Schittenhelm:
Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Lehrbuch der Inneren Medizin Berlin 1936.

Schueppach:
Ueber den chron. hered. häm. Ikterus. Ergebnisse der Medizin und Kinderheilkunde. 1924. Bd. 25.

Simmel:
Blutkrankheiten und Konstitution. M.M.W. 1924 Nr. 35.

v. Verschuer:
Erbpathologie.
Erblichkeit Innerer Krankheiten. D.M.W. 1934 Nr. 32.

Weitz:
Die Vererbung Innerer Krankeiten. Verl. Enke, Stuttgart.

Zimmermann:
Wiener Klin. Wschr. 1932 Nr. 31.

Zipperleen:
Inaugural Dissertation. Tübingen 1922.

Lebenslauf.

Geboren am 9. 7. 09, als Sohn des Schlachthofdirektors Dr. Anton Mohr und seiner Frau Doris geb. Mollenhauer zu Königshütte O. S., bestand ich nach Besuch der Gymnasien Myslowitz, Kattowitz, Beuthen, Darmstadt u. Berlin am 3. 3. 31 in Witten-Ruhr die Reifeprüfung. Darauf widmete ich mich dem Studium der Medizin. Die 5 vorklinischen Semester verbrachte ich in Marburg und bestand hier am 16. 8. 33 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in Berlin, Rostock und Münster, wo ich am 5. 12. 36 das medizinische Staatsexamen bestand. Am 9. 7. 37 legte ich die mündliche Doktorprüfung an der medizinischen Fakultät der Universität Münster auf Grund vorliegender Arbeit ab.